UNIVERSITE DE PARIS

FACULTE DE MEDECINE — PITIE - SALPETRIERE

ANNÉE 1971

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis LOTZNENOU

Né le 26 Février 1943, à Paris-14

Présentée et soutenue publiquement le 197

Contribution à l'étude du traitement des papillomes vésicaux

Président : M. ABOULKER, Professeur

IMPRIMERIE

R. FOULON & Cie

29, Rue Deparcieux, 29

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — PITIE - SALPETRIERE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis LOTZNENOU
Né le 26 Février 1943, à Paris-14

Présentée et soutenue publiquement le 197

Contribution à l'étude du traitement des papillomes vésicaux

Président : M. ABOULKER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^ie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1971


UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ABOULKER

Professeur de Clinique Chirurgicale (Urologie)
Chirurgien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ QUÉNU

Qui a bien voulu me donner le sujet de cette thèse et qui m'a guidé pour la réalisation de ce modeste travail.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOUDOIRE

Que je remercie pour ses précieux conseils.

INTRODUCTION

Les fréquentes récidives des papillomes vésicaux posent des problèmes thérapeutiques qui expliquent l'intérêt de l'utilisation du Thiotépa, médicament cytostatique dans leur traitement. Le Thiotépa est utilisé sous forme d'instillation intravésicale, ce qui permet une action cytostatique sur la cellule épithéliale en croissance rapide. Le Thiotépa est employé en indication curative et comme prophylaxie des récidives locales.

Dans cette étude, après un rappel anatomo-pathologique des tumeurs de la vessie et des diverses techniques curatives des papillomes vésicaux, on définira les propriétés pharmacologiques du Thiotépa et on en montrera l'intérêt clinique.

RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS DE LA VESSIE

Rappel de l'histologie normale de la vessie

Les voies excrétrices de l'urine prennent naissance à l'extrémité des gros tubes collecteurs de la papille et s'étendent jusqu'à l'orifice urétral.

La paroi de tous ces conduits excréteurs présente une structure assez comparable sur toute sa hauteur. On y trouve de dedans en dehors :

1) Une muqueuse :
   a) épithélium pavimenteux stratifié ;
   b) chorion.
2) Une musculeuse.
3) Une adventice.

Plus particulièrement, la vessie va comprendre donc :

1) Une muqueuse

Avec un épithélium pavimenteux stratifié qui présente des cellules superficielles géantes multinuclées qui s'insèrent entre les pôles apicaux saillants des cellules sous-jacentes et un chorion formé d'un tissu conjonctivo-vasculaire lâche.

2) Une musculeuse

Qui possède une structure plexiforme où l'on reconnaît cependant :

— une couche longitudinale interne ;
— une couche circulaire moyenne ;
— une couche longitudinale externe.

Le renforcement localisé de la couche circulaire moyenne au voisinage du col vésical donne naissance au sphincter strié.

3) Une adventice (sauf au niveau de la région postéro-supérieure de la vessie revêtue par le péritoine)

Cette adventice est formée d'un tissu conjonctif en continuité avec celui des éléments anatomiques voisins.

Le vessie possède une innervation sensitive et motrice : cette dernière étant représentée par un plexus intramusculaire pourvu de micro-ganglions.

L'histologie normale des voies excrétrices urinaires étant rappelée, on va donc voir les différents types de tumeurs vésicales qui peuvent exister.

Rappel anatomo-pathologique

Au niveau de la vessie, on trouve le plus fréquemment :
— des tumeurs épithéliales.

Les autres tumeurs :
— adénocarcinomes ;
— tumeurs mésenchymateuses ;
— tumeurs secondaires ;
sont beaucoup plus rares.

A) Tumeurs épithéliales

La classification de Jewett-Marshall regroupe les papillomes bénins et les cancers papillaires sous le vocable de tumeurs papillaires en utilisant des groupes et des classes. Cette classification réalise un code utile pour la confrontation anatomo-clinique.

Ces tumeurs proviennent de l'épithélium para-malpighien ou épithélium urothélial.

a) Classification en groupe :

On distingue les groupes O - A - B - C1 - C2. Cette distinction se fait sur l'étude de l'aspect macroscopique et du degré d'extension de la tumeur.

Groupe O :

Tumeur exclusivement papillaire, frangée, de surface, présentant un petit pédicule inférieur à 2,5 cm. Les papilles présentent des axes vasculaires soulignés par quelques fibres de réticuline. La muqueuse avoisinante est saine.

Groupe A :

Le pédicule s'est élargi, on trouve une infiltration de la sous-muqueuse.

Groupe B :

Les papilles sont de plus en plus larges et soudées à leur base ; l'infiltration atteint la moitié de la musculeuse. La muqueuse est congestive et inflammatoire au voisinage.

Groupe C1 :

L'aspect extérieur peut être inchangé ou, au contraire, présenter des ulcérations. L'infiltration atteint toute la musculeuse.

Groupe C2 :

L'infiltration atteint la sous-séreuse.

b) Classification selon l'aspect histologique :

Les classes indiquent le degré de dédifférenciation et d'atypie.

Cette classification est faite par l'étude des biopsies.

Classe 1 :

Les franges sont très individualisées ; le pédicule a un diamètre inférieur à 2,5 cm. Les cellules para-malpighiennes sont normales morphologiquement et quantitativement.

Classe 2 :

Les franges sont soudées à leur base ; le pédicule est supérieur à 2,5 cm. Le nombre des couches cellulaires s'accroît.

Classe 3 :

Les franges sont soudées, le contour du pédicule est congestif (mauvais élément pronostique), nombreuses mitoses, mais aucun caractère de monstruosité.

Classe 4 :

Toutes ces tumeurs sont manifestement malignes, quel que soit le type histologique. Elles peuvent conserver le type para-malpighien ou, au contraire, être malpighiennes, différenciées, et comporter une maturation kératosique. Une tumeur du groupe 1 répondant au papillome des anciens auteurs, peut répondre à un groupe O et A, et inversement.

Les tumeurs épithéliales peuvent être pluricentriques, c'est-à-dire multiples ou associées. Celles-ci siègent sur l'uretère et la vessie. Certains y voient des tumeurs greffées par voie canaliculaire. Il semble qu'il s'agisse plus vraisemblablement de tumeurs d'emblée plurifocales.

B) Adénocarcinomes

Ces tumeurs apparaissent plus fréquemment sur des vessies en extrophie. Ces adénocarcinomes se présentent sous l'aspect de tumeurs gélatineuses. Lorsqu'elles siègent sur des vessies extrophiées, elles sont parfois multiples.

Histologiquement :

Elles sont constituées tantôt d'éléments cylindriques groupés en tubes muco-sécrétants (aspect lieberkhunien), tantôt au contraire de plaques de mucus bordées par des éléments cylindriques muco-sécrétants ou comportant des cellules à type de cellules en bague à châton (aspect colloïde muqueux).

Ces types particuliers, sur le plan histologique, sont expliqués soit par des restes embryonnaires d'éléments de type intestinal, soit par un « souvenir embryologique ».

C) Tumeurs mésenchymateuses

Bénignes ou malignes, elles se développent aux dépens du tissu conjonctif commun ou de tissu spécialisé.

D) Tumeurs secondaires

Elles répondent à trois possibilités :

a) *Extension loco-régionale de tumeurs de voisinage :* plus particulièrement, les cancers prostatiques réalisent un aspect particulier : cancer vésico-prostatique.

b) *Métastases véritables.*

c) *Localisation de maladies malignes de système :*
- réticulose ;
- leucose.

RAPPEL THERAPEUTIQUE

Rappel clinique

La classification générale des tumeurs de vessie définie, les problèmes particuliers que posent les papillomes vésicaux peuvent être précisés. Il s'agit d'une affection fréquente qui atteint surtout l'homme dans les deux tiers des cas. C'est une affection de l'homme adulte entre trente et cinquante ans.

Cette affection se manifeste surtout par l'hématurie sans douleur, sans pollakiurie, sans pyurie. Cette hématurie est spontanée et survient sans causes déclenchantes ou apparentes. Elle est en général abondante, mais peut ne pas être proportionnelle à l'importance de la tumeur. Il s'agit d'une hématurie terminale, ou tout au moins à renforcement terminal.

Rarement le papillome peut être révélé par des symptômes vésicaux ou une pyurie — c'est surtout le cas des tumeurs infiltrées.

Le diagnostic est précisé, ainsi que le stade évolutif, par l'examen clinique, par la cystographie, par la cystoscopie qui peut être accompagnée d'une biopsie endoscopique au résecteur.

Les moyens thérapeutiques sont :

a) L'électro-coagulation ou la résection par voie endoscopique accompagnées ou non de chimiothérapie.

b) L'irradiation endo-cavitaire par aiguille de radium ou de tantale radioactif, ou de cobalt radioactif.

L'irradiation externe par télécobaltothérapie.

Ces méthodes peuvent être utilisées seules ou en complément de la chirurgie.

c) La taille pour papillome : la cystectomie partielle ou totale.

Cette diversité de moyens montre les problèmes que pose la cure des papillomes vésicaux.

On peut voir :

— Une évolution régressive avec disparition de la tumeur soit spontanément, soit après destruction de la tumeur sans aucune récidive.

— Des récidives souvent. Ces récidives peuvent s'accompagner d'une aggravation papillomateuse vésicale diffuse et surtout d'une cancérisation.

Il faut faire toutes réserves sur les possibilités évolutives d'une tumeur histologiquement bénigne (Albarran).

Ces récidives, et les problèmes qu'elles posent, ont conduit Bateman, en 1955, à introduire l'usage du Thiotépa par instillation intravésicale. Cette technique a été reprise un peu plus tard par Veenema, Jones et Swinney.

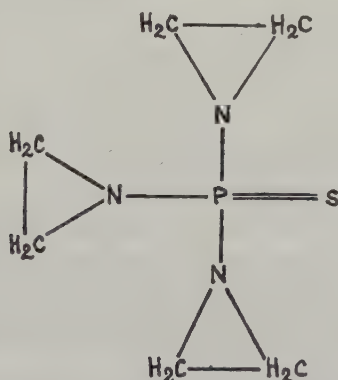
Cette voie possède l'intérêt d'amener le cytostatique directement au contact de l'épithélium vésical avec un risque mineur d'intoxication.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU THIOTEPA

Formule chimique

Le Thiotépa est le N, N', N" triéthylène-thiophosphoramide, ou sulfure de triazinidinyl phosphine.

Sa formule développée est :



Propriété physico-chimique

Il se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanche hydroscopique fondant vers 52°. Il est soluble dans l'eau, le benzène et l'éther.

Il est obtenu par substitution d'un atome de soufre à un atome d'oxygène dans la molécule du triéthylène-phosphoramide (T.E.P.A.).

C'est, comme ce dernier corps, un antimitotique appartenant au groupe des alkylants.

Propriété expérimentale et clinique

Il empêche la synthèse des désoxyribonucléoprotéines indispensables à la mitose en se combinant à une nucléoprotéine.

C'est un antimitotique chromosomique.

Cette action sur les mitoses a été étudiée par J.P. Cobb et coll. sur des cultures de fibroblastes de poulets et de cellules de Hela.

Cet auteur a observé une diminution des mitoses.

Les cellules primitivement normales n'ont présenté qu'une faible réponse cytotoxique au médicament, mais les cellules primitivement malignes ont été en général plus sensibles à l'action du Thiotépa.

L'activité antitumorale des phosphoramides fut démontrée pour la première fois, en 1951, par S.M. Buckley et coll., sur le sarcome 180 de la souris, puis en 1952, par Crossley et coll., sur le sarcome du rat, et par Burchenal et coll. qui réussirent à prolonger la durée de survie des souris leucémiques.

De nombreux auteurs se sont attachés à l'étude expérimentale de ce corps dans les leucémies et les tumeurs solides provoquées chez le rat et la souris. Ils ont obtenu un ensemble de résultats convergents qui montre une action certaine du Thiotépa.

Sur le plan clinique et thérapeutique

Farber et coll., Sykes et coll., Downing et coll. ont démontré par leurs travaux l'efficacité de ces nouveaux dérivés et leur meilleure tolérance par rapport à celle des médications antérieures : moutarde à l'azote et surtout triéthylène mélanine.

C'est à Shay, Zarafonetis et coll. que revient le mérite d'avoir utilisé pour la première fois en clinique humaine le Thiotépa.

Le Thiotépa est utilisé dans la thérapeutique d'un certain nombre de tumeurs malignes. Il semble donner les résultats les plus

intéressants dans les cancers de l'ovaire et du sein, ainsi que dans certaines affections malignes du système hématopoïétique.

On peut citer quelques-uns de ces travaux :

— *Cancer de l'ovaire :*

J.W. Wolff (1960) a fait une synthèse des publications et études cliniques sur le traitement des cancers de l'ovaire par le Thiotépa. L'ensemble de ces travaux semble démontrer que le Thiotépa possède un effet palliatif réel dans un pourcentage de cas allant du tiers à la moitié du nombre de malades.

— *Cancer du sein :*

Les premières observations de cancer du sein traité par le Thiotépa ont été publiées par Shay et coll. avec un intéressant résultat.

G.E. Moore (1960) a présenté une étude portant sur 590 malades atteintes de cancer du sein.

Sur ces 590 malades (160 non ménopausées et 430 ménopausées) ayant subi une exérèse chirurgicale, la moitié fut traitée par le Thiotépa à titre prophylactique des rechutes.

Pendant une période d'observation de vingt-six mois, 95 % des malades du groupe de femmes non ménopausées traitées ne présentèrent aucune rechute, alors que des récidives furent notées chez 54 % des femmes non traitées.

Quant aux malades ménopausées, 89 % des malades traitées ne présentèrent aucune rechute, alors qu'en l'absence de tout traitement par le Thiotépa, 65 % de récidives furent enregistrées.

— *Affections malignes du système hématopoïétique et réticulo-endothélial :*

Shay a obtenu l'action la plus favorable dans les leucémies chroniques et subaiguës, myéloïdes ou lymphoïdes en particulier, chez des sujets n'ayant pas répondu à d'autres thérapeutiques.

Citons brièvement d'autres indications :

— *Mélanome* (J.L. Tullis).
— *Cancer de l'utérus* (J.C. Bateman, H.N. Carlton et J.P. Thibeault).
— *Cancer du pancréas* (J.C. Bateman).

Utilisation clinique du Thiotépa

Les voies d'administration du Thiotépa sont différentes suivant la nature de la maladie ou la morphologie des lésions.

On peut utiliser :

— la voie intraveineuse (en injection lente);
— la voie intramusculaire ;
— la voie intratumorale ;
— la voie intracavitaire (intrapleurale, intrapéricardique, intrapéritonéale, etc.).

Tolérance

La tolérance locale est généralement bonne en dépit de la causticité du produit. La tolérance générale est supérieure incontestablement à celle des autres médications du groupe des antimitotiques alkylants. Le Thiotépa présente néanmoins des propriétés inhibitrices du système hématopoïétique qui nécessitent, lors de son emploi, la mise en œuvre d'une surveillance hématologique stricte en vue de déceler l'apparition éventuelle d'une inhibition médullaire et de prévenir les graves complications hémorragiques et infectieuses pouvant en découler.

Des examens hématologiques (taux des leucocytes et des plaquettes sanguines, en particulier) devront être effectués quotidiennement pendant les premiers jours du traitement. Cette surveillance devra être poursuivie, en principe, pendant quatre semaines au moins après l'arrêt du traitement.

La constatation d'une leucopénie à 4 000 *par* mm^3 *ou d'une thrombocytopénie à* 150 000 *par* mm^3 *ou moins indique en principe l'arrêt du traitement.*

Certains auteurs n'interrompent la thérapeutique que pour un taux de leucocytes relativement bas : 2 000 à 3 000 par mm^3. De quelle manière et à quelle dose doit être utilisé le Thiotépa dans le traitement des papillomes vésicaux.

Utilisation thérapeutique du Thiotépa

Veenema a utilisé le Thiotépa soit en instillation, soit en injection dans la tumeur sans électro-coagulation ou résection auparavant.

— *En instillation :*

Il injecte 60 mg de Thiotépa dans 30 à 60 cm^3 d'eau distillée dans la vessie. Le patient, en restriction hydrique depuis huit à douze heures, doit garder la solution dans sa vessie pendant deux heures.

Ce traitement est répété quatre fois à une semaine d'intervalle.

— *En injection intra-tumorale :*

Il injecte 5 cm^3 d'une solution comprenant 2 mg de Thiotépa par cm^3 de sérum physiologique dans chaque partie de la tumeur, cela dans les mêmes conditions que précédemment.

Cette manière d'appliquer le traitement avait pour but de guérir le papillome par le seul Thiotépa.

Ce traitement n'aboutissait souvent qu'à des destructions partielles de la tumeur.

C'est pourquoi le Thiotépa va être utilisé dans le Service de M. le Professeur agrégé Quénu, en association avec une électrocoagulation et une résection de papillome.

Le Thiotépa est présenté en flacon de 10 mg (cinq flacons par boîte).

D'abord, il a été utilisé à la dose de 30 mg avant la fulguration, puis de 20 mg après la fulguration, c'est-à-dire deux instillations successives.

Ensuite, à la dose de 10 mg par instillation, une instillation tous les deux jours, pour arriver en général à une dose de 50 mg.

RESULTATS THERAPEUTIQUES

Un certain nombre d'observations de cas de papillomes vésicaux traités dans le Service de Monsieur le Professeur agrégé Quénu, à l'Hôpital Léopold-Bellan, va montrer l'intérêt du traitement des papillomes vésicaux par le Thiotépa. Les dossiers les plus intéressants ont été rassemblés.

On les divisera en deux groupes : le groupe des malades dont l'état a été amélioré d'une manière caractéristique, ou dont le rythme des récidives a diminué nettement ; le groupe des malades dont l'état n'a pas bénéficié d'une amélioration sensible.

Toutefois, une certaine réserve doit être faite pour certains malades de la première catégorie pour lesquels on ne possède pas un recul suffisant.

OBSERVATIONS

A. — Malades ayant eu une amélioration caractérisée de leur état

• OBS. N° 1 : Che... Paul, 47 ans

Hospitalisé pour hématurie subtotale en janvier 1968. On pratique une résection d'une grosse tumeur papillaire cachant l'ouverture de l'uretère gauche et se développant sur le versant gauche du trigone et la lèvre postérieure du col.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un papillome parfaitement bénin.

On instille 50 mg de Thiotépa.

Février 1968 : quelques petits bourgeons sont électro-coagulés.

Avril 1968 : pas de récidive papillomateuse.

Décembre 1968 : pas de récidive.

Mars 1969 : pas de récidive.

Décembre 1969 : pas de récidive.

— A reçu 50 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 2 : Cha... Paul, 61 ans

Polypose (traitée en 1962) près de l'ouverture de l'uretère droit.

En juin 1969 : il est hospitalisé pour reprise de l'hématurie.

On trouve une papillomatose vésicale prenant la totalité du col et de la partie antérieure de la région droite du trigone.

On pratique une résection endoscopique.

L'examen histologique montre : épithélium para-malpighien excréto-urinaire avec augmentation du nombre des assises cellulaires, irrégularité de la taille des noyaux et nombreuses mitoses, mais pas de monstruosités cytonucléaires et surtout les mitoses gardent un aspect régulier, base indurée, pas de sclérose, pas d'infiltration tumorale.

Il est nécessaire de réséquer la moitié postérieure de la vessie et la lèvre postérieure du col.

On complète par deux séances d'électro-coagulation et de résection.

On instille quatre fois 10 mg de Thiotépa.

En juillet 1969 : on complète par électro-coagulation.

En septembre 1969 : trois fois 10 mg de Thiotépa et électro-coagulation pour une petite récidive.

En décembre 1969 : électro-coagulation pour petite récidive. Thiotépa : trois fois 30 mg.

— A reçu 160 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 3 : Rou... Marthe, 65 ans

Avril 1968 : papillome vésical sessile au-dessous de l'ouverture de l'uretère gauche. On pratique une résection endoscopique.

Avril 1969 : on pratique une électro-coagulation et on instille quatre fois 10 mg de Thiotépa. On complète par une résection. L'examen histologique montre dans certains points un certain degré d'irrégularités nucléaires et de rares monstruosités.

En juillet 1969 : revue, pas de récidive.

En décembre 1969 : on injecte 20 mg de Thiotépa à titre préventif.

En mars 1970 : pas de récidive.

— A reçu 60 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 4 : Poul..., 85 ans

Avril 1967 : hospitalisée pour hématurie.

Résection difficile d'un gros papillome.

Mai 1967 : deuxième résection. On injecte 40 mg de Thiotépa.

Juillet 1967 : réintervention. On injecte 10 mg de Thiotépa.

Examen histologique (25 avril 1967) : examen rendu difficile par l'électro-coagulation.

Il s'agit d'un papillome para-malpighien exubérant avec dysplasie caryopicnotique et fertilité cellulaire. Cette lésion est susceptible de présenter une transformation maligne.

24 juillet 1967 : tous les fragments sont constitués par des papillomes végétants de la muqueuse vésicale avec un certain nombre de mitoses indiquant leur activité.

Janvier 1968 : réintervention. On injecte deux fois 40 mg de Thiotépa.

Le Thiotépa, injecté trop tôt, a déterminé un escarre pariétal, mais les suites opératoires sont simples.

Depuis, plus de récidive. Revue en mai 1970.

— A reçu 130 mg de Thiotépa.

— B —

• OBS. N° 5 : Eti... Jean, 48 ans

En 1959 : cystectomie partielle et implantation d'aiguille de radium.

En 1964 : petite récidive électro-coagulée.

En décembre 1968 : petite récidive. On pratique une électro-coagulation. On instille en trois fois 10 mg de Thiotépa.

En janvier 1969 : petit papillome au-dessus et au dehors de l'ouverture de l'uretère gauche.

On pratique une électro-coagulation. On instille 40 mg de Thiotépa.

En mai 1969 : cystoscopie et électro-coagulation d'une petite récidive. On instille 30 mg de Thiotépa.

Fin octobre 1960 : on pratique une électro-coagulation d'un papillome de la face postérieure de la vessie. On instille 30 mg de Thiotépa en deux fois.

Mars 1970 : nouvelle petite récidive. On pratique une électro-coagulation.

— A reçu 130 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 6 : Ber... Alexandre, 72 ans

Hospitalisé en février 1970 pour hématurie depuis février 1969. La cystoscopie montre, à gauche, deux papillomes de la vessie. On instille 30 mg de Thiotépa. Puis on pratique une résection qui a montré un épithélium para-malpighien à grandes cellules claires.

On pratique une cystectomie partielle.

— A reçu 30 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 7 : Bau... Alice, 64 ans

Juillet 1967 : papillome bénin de la vessie. On pratique une résection. On instille 40 mg de Thiotépa.

Octobre 1967 : une petite récidive est électro-coagulée. On instille 30 mg de Thiotépa.

Mars 1969 : électro-coagulation d'une récidive. On instille 30 mg de Thiotépa.

— A reçu 70 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 8 : Tab... Jules, 66 ans

Adénome de la prostate. Opéré en 1963 pour polype vésicale. Non revu depuis.

En 1969 : revient consulter pour hématurie et dysurie. On trouve une papillomatose sessile diffuse. On pratique une résection. On instille 30 mg de Thiotépa en juillet 1969.

A l'examen histologique, on ne retrouve aucun signe suspect.

En novembre 1969 : récidive. On instille en quatre fois 10 mg de Thiotépa.

En mars 1970 : récidive. On instille cinq fois 10 mg de Thiotépa.

— A reçu 120 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 9 : Ser... Georges, 70 ans

Entre en février 1968 pour hématurie. On électro-coagule un papillome. On instille 40 mg de Thiotépa.

Mars 1968 : cystectomie partielle. Epithélioma para-malpighien de la vessie.

Octobre 1968 : récidive face antérieure. On instille 40 mg de Thiotépa.

En novembre 1968 : même geste thérapeutique, de même qu'en janvier 1969.

En mai 1969 : récidive. Electro-coagulation. On injecte deux fois 20 mg de Thiotépa.

— A reçu 140 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 10 : Lec... Georges, 64 ans

Hématurie plus énurésie.

En mars 1969 : papillome de vessie à électro-coaguler.

L'électro-coagulation est faite en avril 1969. On instille 40 mg de Thiotépa.

Janvier 1970 : petite récidive traitée par électro-coagulation et Thiotépa.

— A reçu 80 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 11 : Cot... Lucien, 47 ans

Papillomatose en juin 1965 : électro-coagulation et instillation de 60 mg de Thiotépa.

Octobre et novembre 1965 : récidive traitée par électro-coagulation et 40 mg de Thiotépa.

Février 1967 : résection et 40 mg de Thiotépa.

Octobre 1968 et octobre 1969 : électro-coagulation et 40 mg de Thiotépa.

En novembre 1969 : petite récidive. Electro-coagulation et Thiotépa 30 mg.

— A reçu 210 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 12 : Her... Constant, 70 ans

Hématurie depuis un à deux ans.

Hospitalisé en mars 1968, la cystoscopie montre quatre papillomes. On instille trois fois 10 mg de Thiotépa.

On pratique, en avril 1968, une résection.

L'examen histologique montre une augmentation hyperplasique des assises cellulaires. Les cellules sont de tailles très inégales, elles se groupent en travée et les noyaux très irréguliers comportent des aspects hyperchromatiniens importants. Aspect très suspect et correspondant à un épithélioma papillaire au début. On instille deux fois 20 mg de Thiotépa.

En juin 1968 : électro-coagulation des papillomes restants plus étincelage de la muqueuse avoisinante. On instille deux fois 20 mg de Thiotépa.

Octobre 1968 : micro-récidive, électro-coagulation et 20 mg de Thiotépa.

En février 1969 : on résèque toute la moitié postérieure de la vessie et la lèvre postérieure du col.

— A reçu 90 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 13 : Lai... Marguerite, 56 ans

Hématurie en août 1969.

On électro-coagule, en septembre et novembre 1969, deux papillomes vésicaux au fond et à droite. On instille 30 mg, puis 20 mg de Thiotépa.

Pas de récidive depuis.

— A reçu 50 mg de Thiotépa.

— C —

• OBS. N° 14 : Bri... Eric, 51 ans

En octobre 1967 : une hématurie fait soulever le diagnostic de papillome vésical.

La cystoscopie montre un papillome à distance et à gauche de l'ouverture de l'uretère gauche. On pratique une résection et on instille 30 mg de Thiotépa.

A l'examen histologique, on trouve : une réaction inflammatoire plus une dystrophie nucléaire des cellules épithéliales qui possèdent parfois des noyaux énormes.

Juin 1969 : cystoscopie. Récidive. On pratique une électro-coagulation. On instille 30 mg de Thiotépa.

En octobre 1969 : il est nécessaire de pratiquer une nouvelle résection. On instille 30 mg de Thiotépa.

La biopsie montre une prolifération des cellules para-malpighiennes, plusieurs noyaux irréguliers et même quelques noyaux monstrueux, d'où réserve pronostique.

En mars 1970 : la cystoscopie montre un processus tumoral nécrosé sur place de toute la moitié gauche et postérieure du col, et de la partie adjacente de la vessie. Une cystectomie est pratiquée. L'examen histologique montre un épithélioma para-malpighien hyperactif et hyper-infiltrant.

— A reçu 90 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 15 : Le Ble... Marcel, 53 ans

En mars 1968 : électro-coagulation d'un papillome de la calotte vésicale. L'induration laisse planer un doute sur la bénignité. On instille en cinq fois 10 mg de Thiotépa.

Avril 1968 : cystectomie partielle enlevant le dôme vésical et les deux tiers de la face latérale gauche de la vessie circonscrivant à 2 cm environ une tumeur infiltrée et dure. Exérèse complémentaire du pédicule. On complètera par cobalthérapie.

L'examen histologique montre un adénocarcinome infiltrant, groupe C1, classe 4.

Revu en janvier 1969 : pas de récidive.

— A reçu 50 mg de Thiotépa.

• OBS. N° 16 : Gui... Marcel, 67 ans

En juillet 1969 : résection de papillome para-malpighien. On instille 40 mg de Thiotépa.

En septembre 1969 : nouvelle électro-coagulation. On instille 40 mg de Thiotépa.

En décembre 1969 : nouvelle récidive. On trouve, à l'examen histologique, un épithélioma para-malpighien avec anomalies des mitoses et ébauche de diskératinisation.

On pratique une cystectomie.

— A reçu 80 mg de Thiotépa.

La causticité sur le plan local oblige à attendre un certain pour l'instillation après taille : on a un risque d'escarre (cas de Mme P... : obs. n° 4) dont l'escarre a favorablement évolué. Il semblerait qu'il existe un facteur personnel quant à l'efficacité du

traitement par le Thiotépa, ce que montre le cas de Pre... A., où le Thiotépa n'a eu aucun effet sur des papillomes bénins.

Monsieur le Professeur agrégé Quénu a bien voulu nous faire l'honneur de commenter cet ensemble d'observations qui rassemble les cas les plus intéressants de papillomatose soignés dans son Service : il est difficile de tirer des conclusions de nos observations. En effet, pour avoir la possibilité de tirer des conclusions, il faudrait qu'un même urologiste, traitant ses malades selon les mêmes indications, étudie deux séries : l'une traitée sans Thiotépa, l'autre traitée en utilisant le Thiotépa comme adjuvant.

Depuis l'utilisation du Thiotépa, il semble bien que la fréquence des récidives ait nettement diminué dans le Service d'Urologie de l'Hôpital Léopold-Bellan. Mais ceci n'est qu'une impression générale.

Nous pouvons faire remarquer que nous n'avons jamais observé de complications générales d'ordre hématologique.

Nous pouvons encore noter que nous n'avons jamais observé de complications locales, telles que des chutes d'escarre massives ou des perforations vésicales.

Une seule fois, pour avoir instillé du Thiotépa trop tôt après une taille vésicale, la pénétration du produit à travers la cicatrice de taille, puis à travers la cicatrice cutanée, a produit un gros escarre.

On peut encore noter que l'efficacité du Thiotépa est, rarement, absolument nulle sur des papillomes peu malins, ce qui est assez déconcertant.

Enfin, nous devons constater que le problème des doses reste entier, aucune étude scientifique n'ayant à notre connaissance été menée sur le cas particulier des instillations intravésicales de Thiotépa.

Tout ceci étant dit, il reste que le Thiotépa semble aussi un effet intéressant sur les tumeurs papillaires de la vessie que l'administration prudente de ce médicament en instillation intravésicale ne comporte pas de risques graves, mais que la question des doses ne peut être considérée comme scientifiquement et logiquement rendue.

CONCLUSIONS

Face aux difficultés thérapeutiques que posent les papillomes vésicaux, tumeurs souvent récidivantes de la vessie, l'intérêt de l'utilisation du N, N', N'' triéthylène-thiophosphoramide utilisé en instillation intra-vésicale semble certain. Cette voie est dénuée de complications générales aux doses utilisées et provoque peu de complications locales, le produit utilisé permet d'améliorer de manière satisfaisante le pronostic des papillomes vésicaux.

Vu, le Doyen :
CASTAIGNE

Vu, le Président de Thèse :
ABOULKER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ALBARRAN. — Les tumeurs de la vessie. (1893.)

ALPERT (L.K.). — Observations on the therapeutic effectiveness of triethylene thiophosphoramide. (*Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 1958, 68, 3, pp. 1072-1073.)

BATEMAN (J.C.). — Cancer chemotherapy. (*Med. Ann. District of Columbia*, 1955, 24, pp. 55-62.)

BATEMAN (J.C.), CARLTON (H.N.), WHITLEY (R.D.). — Combined surgical and chemotherapeutic approach to cancer. (*Acta Univ. Int. Cont. Cancrum*, 1960, 16, 3-4, pp. 816-822.)

BATEMAN (J.C.), CARLTON (H.N.), CALVERT (R.C.), LINDENBLAD (G.E.). — Investigation of distribution and excretion of C14 tagged triethylene thiophosphoramide following injection by various routes. (*Int. J. Appl. Radiation and Isotopes*, 1960, 7, pp. 287-298.)

BATEMAN (J.C.). — Chemotherapy of solid tumors with triethylene thiophosphoramide. (*New Engl. J. Med.*, 1955, 252, 879-887.)

BORION (M.), CAEN (J.). — Colloque international sur la chimiothérapie des cancers et des leucémies. (*La Presse Méd.*, 1957, 65, 82, pp. 1843-1844.)

BOONE (I.V.), ROGERS (B.S.), WILLIAMS (D.L.). — Toxicity metabolism and tissue distribution of carbon labeled N, N', N'' triethylene thiophosphoramide (Thio Tepa) in rats. (*Toxicol. Appl. Pharm.*, 1962, 4, 3, pp. 344-353.)

BRODER. — Epithélioma des organes génito-urinaires. (*Ann. Surg.*, mai 1922, 75, 574.)

BRULÉ (G.), BOIRON (M.), TRUHAUT (R.). — Etude sur l'emploi du triéthylène thiophosphoramide en chimiothérapie anticancéreuse. (*Sem. Hôp. Path. Biol.*, 1963, 11, 11 à 14, pp. 742-754.)

CAMPBELL (M.). — Urology. Tumeurs vésicales. (H.J. Jewett.)

CHOMÉ (J.). — L'apport de l'anatomie pathologique dans la conduite à tenir dans les tumeurs de la vessie. (*Bull. et Mém. Soc. Chir. de Paris*, 1966, 56, 87-95.)

COBB (J.P.), WALKER, WRIGHT. — Observations sur l'action du triéthylène thiophosphoramide à l'égard des cellules individuelles. (*Acta Univ. Int. Cont. Cancrum*, 1960, 16, 3-4, pp. 567-583.)

CRAIG (A.W.), FOX (B.W.), JACKSON (H.). — Tracer studies of the metabolism of the tumor inhibitor triethylene thiophosphoramide. (*Biochem. J.*, 1958, 70, p. 16.)

— Metabolic studies of 32 P labeled triethylene thiophosphoramide. (*Biochem. Pharmacol.*, 1959, 3, 1, pp. 42-50.

DESMET (V.). — The histological classification of bladder's tumors. (*Belg. T. Geneesh.*, 1960, 15, 790-796.)

DOGLIOTTI (A.M.), RUFFO (A.). — I radioisotopi nella terapia chirurgica. (*Arch. Att. Soc. It. Chir.*, Roma, 1962, 1, 4, 113.)

DREW (J.E.) et all. — The effects of topical thiotepa on the recurrence rate of superficial bladder cancers. (*J. Urol.*, 3 juin 1968, 99, 740.)

DUKES (C.E.), MASSINA (F.). — Classification des tumeurs épithéliales de la vessie. (*Brit. J. Urol.*, décembre 1949, 21, 273-295.)

FAHMY (A.). — Histological grading of urinary bladder's tumors. (*Urologia Internationalis*, 1963, 15, 358-377.)

FARBER (S.), APPLETON (R.), DOWNING (V.), HEALD (F.), KING (J.), TOCK (R.). — Clinical studies on carcinolytic action of triethylene phosphoramide. (*Cancer*, 1953, 6, pp. 135-141.)

GASPARIAN (S.A.) et al. — Long terme intra-arterial chemiotherapy in tumors of the urinary bladder. (*Urol. Nefrol.*, Moskva, mai-juin 1966, 31, 39-43.)

— Distribution of Thiotepa S35 after intravenous and intra-arterial administration (experimental study). (*Vop. Onkol.*, avril 1966, 12, 65, 9.)

GEORGACOPULO, STANCANELLI et coll. — Trattamento della neoplasie vesicali mediante una mostarda azotatta radiactiva. (*Minerva Medica*, 1965, 56, pp. 1476-1478.)

GRABER et BAUMANN. — Résultats du traitement de la papillomatose vésicale au Thiotépa. (*Médecine et Hygiène*, 25 juin 1969, n° 877, p. 782.)

GRANDINEAU et ANDRÉ. — Traitement des tumeurs malignes de la vessie. (*Rapport au XXXII*e *Congrès Français d'Urologie*, Paris, 1932.)

GRAVISTO (K.T.). — *Urol. Int.*, 1965, 2a, 23.

HERBUT. — Urological pathology. (Philadelphie, Lea and Febiger, 1952.)

JONES, SWINNEY. — Thiotepa in the treatment of tumours of the bladder. (*The Lancet*, 16 septembre 1961, pp. 615-618.)

JONES (H.C.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1963, 56, 751.

KISCLAVA (N.N.), SHISKHOV (A.V.). — Distribution de la thiophosphoramide dans les organes et son excrétion. (*Farm. i. Toksih.*, U.R.S.S., 1967, 30, 2, pp. 209-211.)

MARTIN (R.H.). — Régression spontanée mais transitoire d'une polypose vésicale dégénérée. (*J. Urol.*, 1953, 59, 543-545.)

MELLETT (L.B.), HODGSON (P.E.), WOODS (L.A.). — Absorption and fate of C14 labeled N, N', N'' triethylene thiophosphoramide (Thiotepa) in human and dogs. (*J. Labor. and Clin. Med.*, 1962, 60, 5, pp. 818-825.)

MICHON (L.) et DELINOTTE. — La papillomatose vésicale. (*Rapport au XLI*e *Congrès Français d'Urologie*, Paris, 1947.)

MISIENKO (V.S.) et al. — The distributions of Thiotepa and cyclophosphane in the rat. (*Vop. Onkol.*, U.R.S.S., 1918, 14, 73-76.)

MURPHY (M.L.), DEL MORO (A.), LACON (C.). — The comparative effects of five polyfunctional alkylating agents on the rat foetus, with additional notes on the chick embryo. (*Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 1958, 68, 3, pp. 762-782.)

POTTS et coll. — Inverted papilloma of the bladder. (*J. Urol.*, 1963, 8, 313-319.)

PRADHAM (S.N.), WEST (W.L.). — Further studies on the effect of Thiotepa in the synthesis of protein and nucleic acids in tumor bearing mice. (*Acta Univ. Int. Cont. Cancrum*, 1964, 20, 1-2, pp. 151-152.)

QUÉNU (Louis). — Traité de technique chirurgicale. T. 5. (Masson, 1961.)

RUDDON (R.W.) MELLET (L.B.). — Distribution of C14 labeled Thiotepa (NSC 6396) and its metabolites in normal and tumor - bearing rats. (*Cancer Chem. Rep.*, 1964, 39, pp. 7-13.)

SCHULTZ (J.). — Les facteurs qui influencent l'action du Thiotépa. (*Acta Union Int. Cont. Cancrum*, 1960, 16, 3-4, pp. 769-773.)

STERNBERG (S.S.), PHILIPS (F.S.), SCHOLLER (J.). — Pharmacological and pathological effects of a chylating agents. (*Ann. N.Y. Acad. of Sci.*, 1958-1968, 3, pp. 811-825.)

THOMAS (B.M.), FISHER (G.S.). — Triethylene thiosphoramide. (*Grace Hosp. Bull.*, 1957, 35, 2, pp. 87-96.)

VEENEMA (R.J.) et al. — Combined radiotherapy, surgery and chemotherapy in carcinoma of the bladder. (*Cancer*, novembre 1967, 20, 1879-1885.)

VEENEMA (R.J.). — Bladder carcinoma treated by direct instillation of Thiotepa. (*J. Urol.*, Baltimore, 1962, 88, 60.)

WATHINS (W.E.) et al. — Servere pancytopenia associated with the use of intra-vesicale Thiotepa. (*J. Urol.*, octobre 1967, 98, 470-471.)

WESCOTT (J.W.). — *J. Urol.*, 1966, 9B, 913.

ZEITLHOFER (J.). — Papillary tumors and cancers of the bladder. (*Krelsanzt.*, 1963, 18, 73-83.)

ZINGG et RUTISHAUSER. — Erfahrung mit Thiotepa in therapie und prophylaxie der blaser papillome. (*Uth Intern. Congress of Chemotherapy*, Wien, 26 juin 1967, pp. 391-395.)

ZING (F.) et all. — Our previous experiences with Thiotepa in therapy and prevention of bladder papilloma. (*Hebd. Chir. Acta*, août 1967, 34, 353-358.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIVe